

Uloga i mjesto hipolipemika danas

The Role of Hypolipemic Drugs Today

Željko Reiner

Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
KBC Zagreb

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak U nekoliko pomno planiranih velikih kliničkih ispitivanja čiji su rezultati objavljeni zadnjih 8 godina dokazani su odlični učinci smanjenja kolesterola u krvi davanjem inhibitora HMG-CoA reduktaze (statina) bolesnicima s koronarnom bolešću (KB), i to ne samo onima s povišenim nego i onima s normalnim koncentracijama ukupnog i LDL-kolesterola. Uočeno je također: ako se statini počnu davati u akutnome koronarnom sindromu (AKS), to dovodi do značajnog smanjenja ishemičkih zbivanja tijekom prvih godinu dana nakon AKS-a. Povoljni kardiovaskularni učinci statina nadmašuju učinke postignute u ranijim ispitivanjima s drugim hipolipemicima koji su se prije rabili. To je tako vjerojatno ne samo zbog njihova jačeg smanjivanja koncentracije LDL-kolesterola nego i zbog niza njihovih drugih svojstava koja nisu vezana uz hipolipemijsko djelovanje. Ti su nelipidni učinci detaljno objašnjeni u ovome članku. Statini smanjuju i rizik od ishemijskoga moždanog udara, i to za trećinu u bolesnika koji imaju promjene na krvnim žilama. Dokazani su i povoljni učinci statina u primarnoj prevenciji KB-u u bolesnika s hiperkolesterolemijom, kao i u onih koji imaju normalnu koncentraciju kolesterola, ali imaju velik rizik od KB-a. To se posebno odnosi na dijabetičare jer je u njih davanje statina i djelotvorno i isplativo jednako kao u osoba koje nisu dijabetičari, ali imaju KB. Fibrati snižavaju koncentraciju triglicerida i povišuju HDL-kolesterol u krvi. Međutim, velika klinička ispitivanja s fibratima nisu uspjela dokazati da se njima može smanjiti koronarna smrtnost. Ostaje ipak nada da će neka od kliničkih ispitivanja s fibratima koja se upravo provode dovesti do novih spoznaja o tome.

Ključne riječi: statini, fibrati, koronarna bolest, dijabetes, akutni koronarni sindrom

Summary A significant number of well designed, large clinical trials published during the last 8 years have demonstrated the benefits of cholesterol reduction using HMG-CoA reductase inhibitors (statins) in patients with coronary heart disease (CHD) with elevated but also with average levels of total and LDL cholesterol. A reduction in ischaemic events has also been seen within the first year after initiation of statin treatment of acute coronary syndromes in several trials. The cardiovascular benefits of statins exceeded those seen in earlier trials with other hypolipemic drugs presumably not only because of the greater reduction in LDL-cholesterol but their mechanisms of action beyond lipid lowering. These non-lipid-related effects of statins are discussed in this review as well. Statins are also capable of reducing ischemic stroke risk by approximately one-third in patients with evidence of vascular disease. The efficacy of statins has been extended also to the primary prevention of CHD in subjects with hypercholesterolemia but also in those with average cholesterol levels and high risk for CHD. This is particularly true for diabetic patients because among them statin therapy is likely to be as effective and cost-effective as treating nondiabetic individuals with CHD. Fibrates lower plasma triglycerides and raise HDL cholesterol. However, the trials with fibrates indicated no benefits in terms of reduction in risk of coronary deaths. Hope remains, however, that some new data will result from ongoing trials with fibrates.

Key words: statins, fibrates, coronary heart disease, diabetes, acute coronary syndromes

Kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti vodeći su uzrok smrti u nas pa zbog tih bolesti umire praktički svaki drugi građanin Hrvatske. Pri tome, nažalost, smrtnost od kardiovaskularnih bolesti u nas već desetljećima kontinuirano raste. Velika većina kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti od kojih su najvažnije koronarna bolest srca, akutni infarkt miokarda i apoplektički inzult uzrokovana je aterosklerozom. Glavni čimbenici rizika za aterosklerozu su hiperlipidemije, arterijska hipertenzija, pušenje i šećerna bolest. Upravo je zbog toga liječenje hiperlipidemija ključno kako u primarnoj tako i

u sekundarnoj prevenciji ovih bolesti. Pri tome valja voditi računa da i u primarnoj prevenciji u kojoj želimo spriječiti nastajanje ateroma i u sekundarnoj, u kojoj ponajprije želimo postići stabilizaciju ateroma i spriječiti njegovo pucanje te stvaranje tromba na tome mjestu koji onda suzi ili potpuno opturira lumen arterija, postoje ciljne vrijednosti lipida u krvi koje moramo nastojati postići davanjem hipolipemika. To su u osoba s velikim rizikom: ukupni kolesterol ispod 5,0 mmol/l, LDL-kolesterol ispod 3,0 mmol/l, HDL-kolesterol veći od 1,0 mmol/l, a trigliceridi manji od 2,0 mmol/l (1).

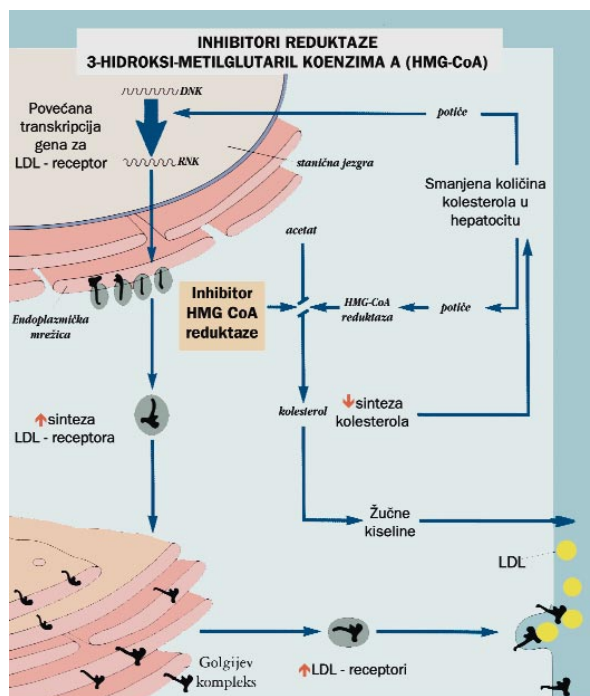
U liječenju hiperlipidemija, ali i prevenciji koronarne bolesti srca te infarkta miokarda nakon uporabe različitih hipolipemika tijekom nekoliko desetljeća otkriće lijekova iz skupine inhibitora HMG-CoA reduktaze, koji se naziva-ju još i "statini", značilo je pravu revoluciju.

Statini

Prva tvar iz skupine statina nazvana kompaktin izolirana je iz gljivica *Penicillium citrinum* i *Penicillium brevicompactum*. Ta tvar nikad nije ušla u kliničku uporabu kao lijek, ali se kao lijekovi već godinama uvelike rabe dvije tvari dobivene iz gljivice *Aspergillus terreus*. To su prirodni proizvodi ove gljivice lovastatin i simvastatin (Stalex, PLIVA), koji je 2,2-dimetil butirat lovastatina. U prirodne statine ubraja se još i pravastatin koji nastaje transformacijom mevastatina u mikroorganizmima. Nešto kasnije načinjene su sintetskim putem četiri molekule statina koje se rabe kao lijekovi, a to su fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin i odnedavna rosuvastatin. Njihova je struktura različita od strukture prirodnih statina, a sva četiri imaju fluorofenilnu skupinu i dihidroksiheptanoički postranični lanac, dok atorvastatin ima i polisupstuiranu pirolnu jezgru.

Način djelovanja statina

Budući da su statini inhibitori HMG-CoA reduktaze, svoje učinke postižu kočenjem aktivnosti enzima HMG-CoA reduktaza koji je ključan za sintezu kolesterola u svim stanicama, a poglavito jetrenim. Zbog toga se smanjuje endogena sinteza kolesterola u jetrenim stanicama koje su glavni cilj statina pa se smanjuje količina kolesterola u tim stanicama. To potiče negativnom povratnom spregom sintezu, odnosno aktivnost receptora za aterogene LDL-čestice na jetrenim stanicama radi čega se za te receptore veže i u stanicama katabolizira više LDL-čestica bogatih kolesterolom (slika 1). Tako se smanji koncentracija LDL-kolesterola, ali i ukupnog kolesterola u krvi. U nekih bolesnika ovi lijekovi smanjuju i sintezu LDL-kolesterola. Slijedom svega navedenog statini bi trebali biti vrlo slabo djelotvorni u homozigota za obiteljsku hiperkolesterolemiju u kojih postoji genska greška pa nema upute za sintezu LDL-receptora. Ipak u pokusima u kojima su se tim bolesnicima davale visoke doze simvastatina (80 do 160 mg/dan) i atorvastatina uspjelo se postići znatno smanjenje LDL-kolesterola u krvi. To, kao i činjenica da statini donekle smanjuju količinu i triglicerida u krvi, upućuje da oni osim učinka na LDL-receptore smanjuju i sintezu, odnosno izlučivanje VLDL-čestica iz jetre, a iz njih nastaju, barem djelomično, LDL-čestice. Naime, kočenjem endogene biosinteze kolesterola u hepatocitima smanjuje se i količina kolesterola koji, zajedno s trigliceridima i apoproteinom B, tvori VLDL-čestice. Neka istraživanja upućuju da do smanjenja količine triglicerida u krvi (za 10-15%) pod utjecajem statina možda dolazi i zbog povećanog uklanjanja VLDL i IDL-čestica iz krvi zbog povećane aktivnosti LDL-receptora.

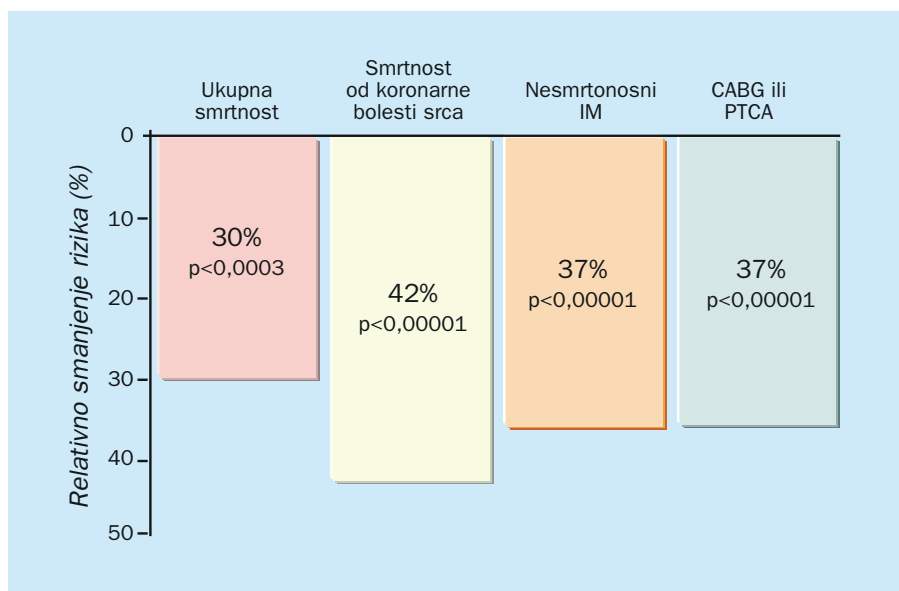


Slika 1. Djelovanje statina na jetrene stanice i način na koji oni smanjuju koncentraciju ukupnog i LDL-kolesterola u krvi

Točni mehanizam kojim statini uzrokuju povećanje količine zaštitnog HDL-kolesterola (prosječno za 5 - 8%) još nije razjašnjen.

Statini i koronarna bolest srca te moždani udar

U proteklome je desetljeću načinjeno nekoliko velikih randomiziranih dvostruko slijepih i kontroliranih kliničkih ispitivanja u kojima su se promatrali učinci statina na smanjenje količine ukupnog i LDL-kolesterola te triglicerida, ali i na smanjenje koronarne i ukupne smrtnosti. Prvo od tih ispitivanja, i možda najvažnije od svih do danas načinjenih ispitivanja sekundarne prevencije koronarne bolesti bila je poznata Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (2). Ispitivanje je provedeno na 4.444 bolesnika obaju spolova starih 35-70 godina koji su imali dokazanu koronarnu bolest i koncentraciju ukupnog kolesterola u krvi između 5,5 i 8,0 mmol/l, a prosječnu koncentraciju LDL-kolesterola 4,9 mmol/l usprkos provođenju dijeta. Pola je ispitanika dobivalo simvastatin, pola placebo, a ispitivanje je trajalo 5,4 godine. U bolesnika koji su dobivali simvastatin u dozi od 20, odnosno 40 mg došlo je do smanjenja količine LDL-kolesterola za 35% i triglicerida za 10%, a HDL-kolesterol se povećao za oko 8%. Veliko značenje ovog istraživanja bilo je u tome što se njime prvi put dokazalo da hipolipemičko liječenje nekim statinom (konkretno simvastatinom) ne smanjuje samo značajno koronarnu smrtnost nego i ukupnu smrtnost (slika 2). Pri tome se rizik



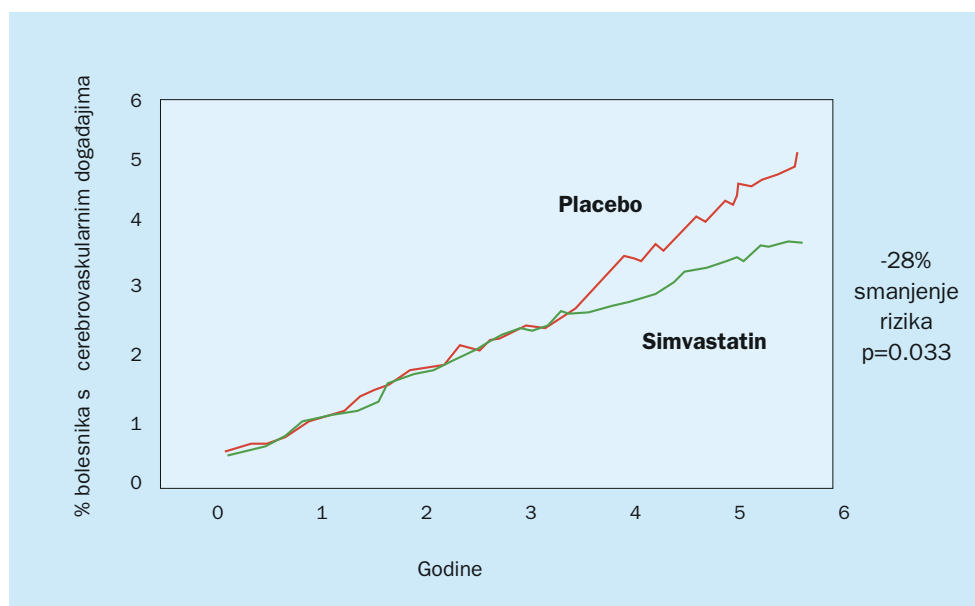
Slika 2. Najvažniji rezultati 4S ispitivanja - statini smanjuju koronarnu i ukupnu smrtnost (2)

smrtnosti od koronarne bolesti srca smanjio za čak 42%, rizik nesmrtonosnog infarkta miokarda za 37%, a rizik ukupne smrtnosti smanjio se za 30%. Potreba za dilatacijom koronarnih arterija i postavljanjem prenosnica smanjila se za 37%. I rizik od cerebrovaskularnih zbivanja smanjio se za 28%, a rizik od intermitentnih klaudikacija za 38% (slika 3). Posebno valja istaknuti da je korist davanja simvastatina bila osobito izražena u dijabetičara uključenih u ovo istraživanje. Naime, u njih se rizik od velikih koronarnih zbivanja smanjio više nego u cijeloj ispitivanoj skupni, tj. za čak 43%, a ukupni rizik za čak 55% (slika 4).

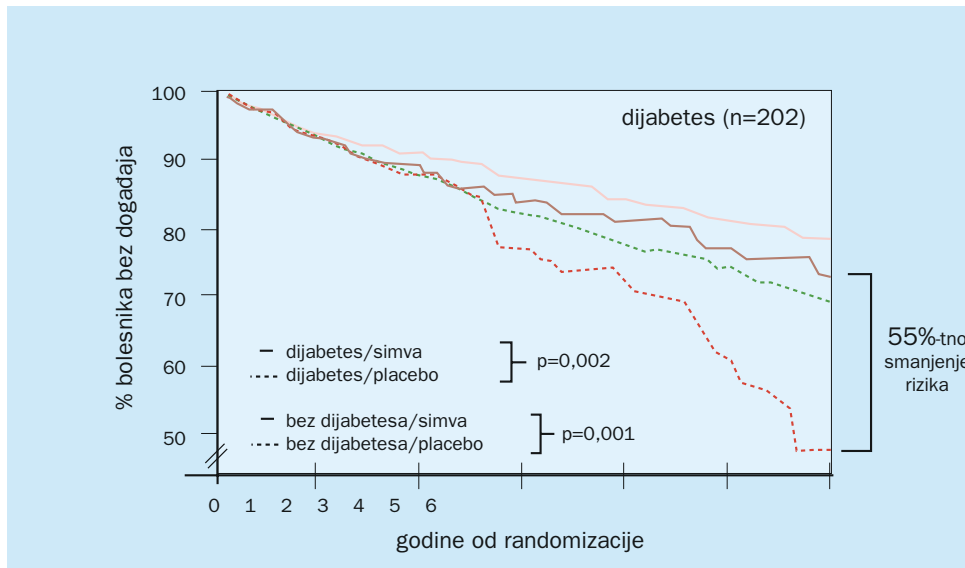
Slični, iako nešto manje impresivni, bili su i rezultati drugih dvaju velikih ispitivanja sekundarne prevencije koronarne bolesti u kojima su bolesnici dobivali pravastatin. Ta su dva ispitivanja bila Cholesterol and Recur-

rent Events (CARE) i Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID). U ispitivanju CARE (3) koje je provedeno na 4.159 bolesnika obaju spolova starih 21-75 godina koji su 3-24 mjeseca prije početka ispitivanja preživjeli infarkt miokarda, davanjem 40 mg pravastatina tijekom 5 godina LDL-kolesterol se smanjio za 32%, trigliceridi za 14%, a HDL-kolesterol se povećao za 5%. U tom je ispitivanju zbroj smrtonosnih i nesmrtonosnih koronarnih događaja bio značajno smanjen davanjem statina, tj. za 24%, rizik od smrtonosnog infarkta smanjio se za 37%, a potreba za dilatacijom koronarnih arterija ili postavljanjem prenosnica smanjila se za 27%. Važno je napomenuti da se i rizik od moždanog udara smanjio za 31%.

I u ispitivanju LIPID (4) u kojem je sudjelovalo 9.014 ispitanika obaju spolova s verificiranom koronarnom



Slika 3. Statini smanjuju i rizik od cerebrovaskularnog infarkta (rezultati 4S ispitivanja)



Slika 4. Učinak statina na smanjivanje koronarnog rizika u dijabetičara znatno je bolji nego u osoba koje nemaju dijabetes jer je rizik dijabetičara značajno veći (rezultati 4S ispitivanja)

bolešću i ukupnim kolesterolom u krvi između 4,1 i 7,1 mmol/l (prosječni LDL-kolesterol bio je 3,9 mmol/l) koji su tijekom 6 godina dobivali 40 mg pravastatina na dan ili placebo, i koronarna i ukupna smrtnost bolesnika koji su dobivali statin bila je značajno manja od one u ispitanika koji su dobivali placebo. Rizik se smrti od koronarne bolesti srca smanjio za 24%, rizik od ukupne smrtnosti za 22%, a potrebe za prenosnicama za 22%, dok se rizik od moždanog udara smanjio za 19%. Treba reći da su bolesnici u ispitivanjima CARE i LIPID imali niže početne vrijednosti ukupnog (prosječno 5,4 odnosno 5,6 mmol/l) i LDL-kolesterola nego bolesnici u ispitivanju 4S (prosječno 6,7 mmol/l), što je zacijelo utjecalo i na nešto slabije rezultate dobivene u ovim ispitivanjima jer su uspjesi statina očito bili to bolji što su početne koncentracije lipida u krvi bolesnika, odnosno njihov rizik bili veći.

Do danas su provedena dva velika ispitivanja primarne prevencije koronarne bolesti sa statinima. To su West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) i Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). U WOSCOPS ispitivanju (5) sudjelovalo je 6.595 muškaraca starih 45-64 godine s hiperkolesterolemijom koji su imali LDL-kolesterol veći od 4,0 mmol/l (prosječna vrijednost LDL-kolesterola bila je oko 5,1 mmol/l, a ukupnog kolesterola oko 7,0 mmol/l) od kojih su mnogi bili pušači, a koji su dobivali pravastatin u dozi od 40 mg dnevno ili placebo. Tim je ispitivanjem koje je trajalo 4,9 godina pokazano da davanje statina i u primarnoj prevenciji dovodi do smanjenja kardiovaskularne smrtnosti za 32%, rizika od nesmrtonosnih infarkta miokarda za 31% te da se značajno smanjuje i ukupna smrtnost (za 22%). Korisni učinci statina u primarnoj prevenciji pokazani su i u ispitivanju AFCAPS/TexCAPS (6) koje je provedeno na 6.605 ispitanika obaju spolova bez koronarne bolesti s početnim vrijednostima LDL-kolesterola koje su bile normalne ili tek umjereno povišene (prosječno 3,4-4,9 mmol/l), a koji su dobivali 20 ili 40 mg lovastatina ili placebo.

Upravo se očekuje objavljivanje do sada najvećeg ispitivanja načinjenog s nekim statinom. Radi se o Heart Protection Study (HPS) u koju je bilo uključeno čak 20.536 ispitanika. To je ispitivanje dijelom imalo karakter sekundarne prevencije a dijelom primarne prevencije. Naime, od spomenutog je broja ispitanika 13.379 imalo koronarnu bolest srca, 3.280 cerebrovaskularnu bolest, a 6.748 perifernu vaskularnu bolest. Međutim 8.455 bolesnika imalo je hipertenziju, no od njih 5.595 nije imalo koronarnu bolest. U ispitivanje su također bila uključena 5.963 dijabetičara od kojih 3.985 nije imalo koronarnu bolest. Stoga se u te dvije skupine ispitanika radilo o primarnoj prevenciji. Od ukupnog broja svih uključenih ispitanika polovica je dobivala 40 mg simvastatina na dan, dok je polovica dobivala placebo. Potrebno je istaknuti da značajan dio ispitanika nije imao povišene vrijednosti kolesterola u krvi, nego su im se vrijednosti ukupnog kolesterola kretale između 3,5 i 5,0 mmol/l. Preliminarni rezultati pokazuju da je davanjem statina nakon pet i pol godina došlo do smanjenja ukupne smrtnosti za 12%, smanjenja neželjenih koronarnih zbivanja za 24%, smanjenja moždanog udara za 27%, a i rizik od periferne vaskularne bolesti značajno se smanjio. Posebno je važno što su povoljni učinci statina potvrđeni i u onih koji su imali vrijednosti kolesterola u granicama normale pa preliminarni rezultati ovog ispitivanja upućuju na to da bi se statini trebali davati svima koji imaju povećani rizik, čak i ako nemaju povećani kolesterol u krvi (7).

Svim opisanim ispitivanjima sekundarne i primarne prevencije nedvojbeno je pokazano da statini smanjuju i koronarnu i ukupnu smrtnost, a učinak je to bolji što je rizik bolesnika veći. Osim ovih velikih ispitivanja načinjeni su i deseci ispitivanja s manjim brojem ispitanika kojima su dokazani korisni učinci statina u prevenciji koronarne bolesti posebno u dijabetičara, osoba s izmijenjenom tolerancijom glukoze, žena te starijih od 70 godina, i to ne samo u bolesnika s hiperkolesterolemijom nego i onih s kombiniranom hiperlipidemijom (hiperkolesterolemijom i hipertrigliceridemijom).

Farmakoeekonomska ispitivanja su pokazala da je liječenje statinima apsolutno isplativo u sekundarnoj prevenciji, tj. u onih koji već imaju koronarnu bolest ili aterosklerotičke promjene drugih žila i u primarnoj prevenciji kada je rizik od koronarne bolesti veći od 20% u sljedećih 10 godina, tj. kada bi zbog povećanog rizika na svakih 100 osoba s tim čimbenicima rizika u 20 osoba sigurno došlo do pojave koronarne bolesti (8). Prema drugim autorima u primarnoj prevenciji obvezatno treba liječiti one čiji godišnji kardiovaskularni rizik premašuje 3% pri čemu treba naglasiti da je i liječenje statinima osoba s godišnjim rizikom većim od 1,5% isplativo osobito u usporedbi s liječenjem kardiovaskularnih posljedica (9, 10). To znači da obvezatno osim onih s dokazanom aterosklerozom (preboljeli infarkt miokarda, koronarna bolest, preboljeli cerebrovaskularni inzult, dokazana aterosklerotična suženja karotida ili perifernih arterija) treba statinima liječiti sve one koji imaju jako izraženu hiperkolesterolemiju i one koji uz hiperkolesterolemiju imaju i druge čimbenike rizika. Posebno je važno naglasiti da je dokazano isplativo statinima liječiti hiperlipidemiju u dijabetičara, i to kako u muškaraca tako i u žena, jer su učinci liječenja u tih osoba jednako uspješni i isplativi kao i liječenje osoba koje nemaju dijabetes, ali imaju koronarnu bolest. Prema tome liječenje hiperlipidemije u dijabetičara trebamo zapravo shvatiti kao sekundarnu prevenciju (11).

U novije je vrijeme uočeno da davanje statina odmah nakon pojave akutnog koronarnog sindroma značajno smanjuje smrtnost tih bolesnika (12, 13). Stoga se danas sve više drži da bi svakomu bolesniku odmah prigodom hospitalizacije zbog akutnog koronarnog sindroma trebalo početi davati neki statin, čak i ako nema jako povišenu koncentraciju kolesterola u krvi (14) (slika 5).

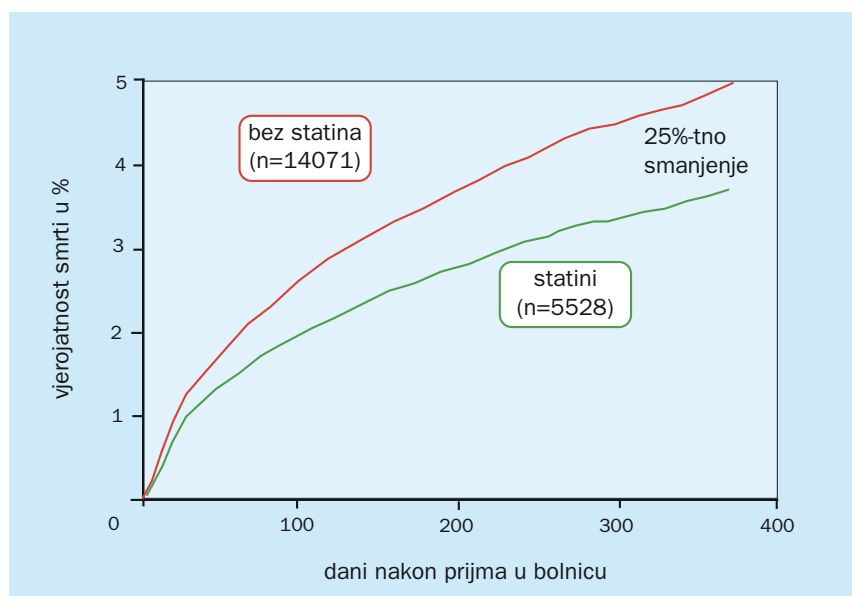
Također valja istaknuti dokazano djelovanje statina na smanjivanje rizika od moždanog udara čemu se još uvijek u nas ne pridaje dovoljna pozornost (15).

Protuaterosklerotski učinci statina osim snižavanja lipida

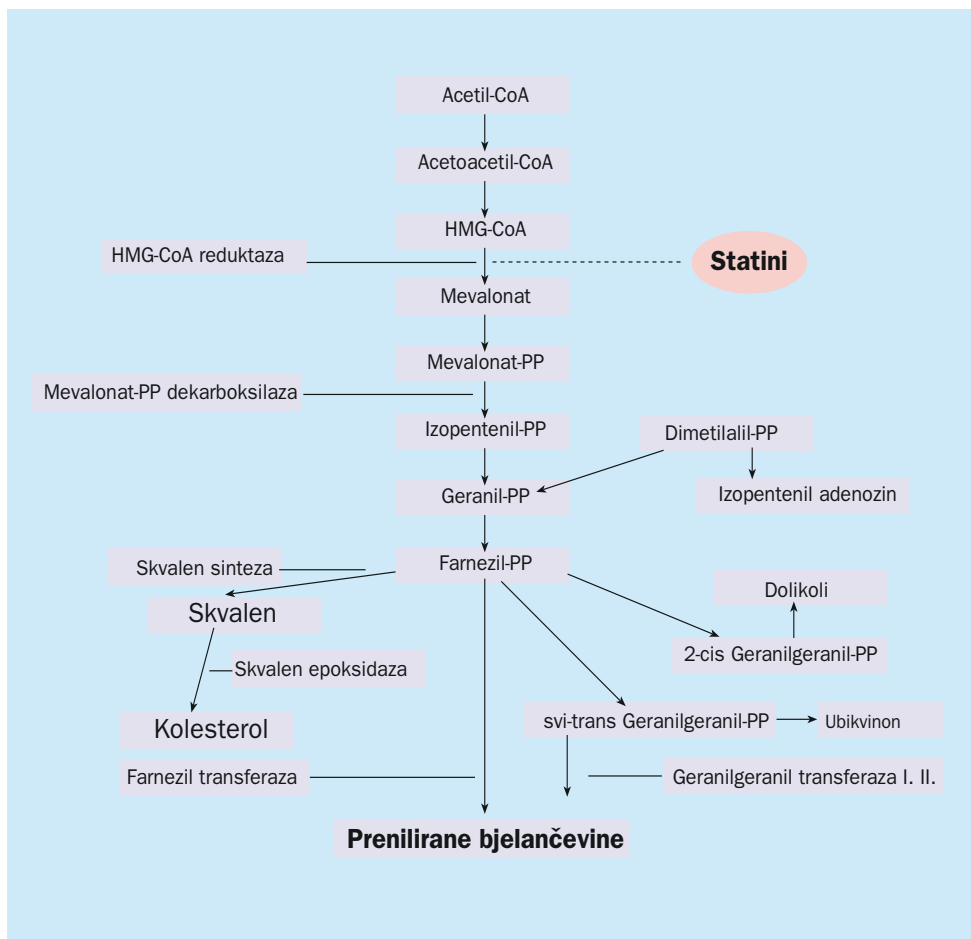
Već je u ispitivanju 4S pokazano da statini osim snižavanja lipida u krvi imaju značajne učinke u smislu smanjenja koronarne i ukupne smrtnosti koji daleko nadmašuju njihove antilipemične učinke. Istraživanja su pokazala da su tomu razlog brojna pleiotropna svojstva statina. Naime, budući da mevalonat koji nastaje djelovanjem HMG-CoA reduktaze nije samo kemijski preteča kolesterola nego i izoprenoida, kočenjem aktivnosti tog enzima statinima objašnjavaju se njihovi pleiotropni učinci (slika 6). Izoprenoidi utječu na različite stanične funkcije. Tako je izopentenil adenzin sastavni dio nekih prijenosničkih RNK, dolikoli su nužni za sintezu glikoproteina, a polizoprenoidni postranični lanci ubikvina i hema A važni su za prijenos elektrona. Prenilirane bjelancevine nastale iz farnezila ili geranilgeranila igraju važnu ulogu u diferencijaciji i proliferaciji stanica, gradi citoskeleta, nastanku radikala i superoksida te endocitozi i egzocitozi.

Statini koče oksidaciju LDL-a (16), a oksidacija LDL-čestica jedan je od ključnih događaja pri počinjanju procesa aterogeneze (17). Statini koče i očitovanje "receptora čistača" na monocitima pa time i smanjenjem endocitoze LDL-čestica (18) vjerojatno sprečavaju ulaz LDL-a i pretrpavanje makrofaga kolesterolom odnosno nastajanje pjenastih stanica, što je važna karika u aterogenezi (19). Budući da se smatra da je poremećena funkcija endotela važna u početnim razdobljima aterogeneze, važna je spoznaja da statini popravljaju funkciju endotela (20, 21), i to djelujući na otpuštanje NO i kočeći endotelin 1 (21, 22).

Svi statini osim pravastatina koče migraciju i proliferaciju glatkih mišićnih stanica, a taj je proces od ključne važnosti za aterogenezu (23). Razlog zbog kojeg pravastatin to ne čini leži vjerojatno u njegovoj hidrofilnosti zbog



Slika 5. Statini primijenjeni odmah nakon nastupa akutnog koronarnog sindroma (AKS) značajno smanjuju rizik u prvoj godini nakon AKS (13)



Slika 6. Put biosinteze kolesterola i spojevi koji nastaju (mevalonatni put u stanicama sisavaca)

čega je otežana njegova difuzija kroz membrane stanica. Većina akutnih koronarnih sindroma, uključujući i infarkt miokarda, nastaje zbog pucanja vezivne kape nepostojanih ateroma zbog čega na ateromu nastane ugrušak koji djelomice ili potpuno začepi koronarnu arteriju (24). To se najčešće zbiva na postraničnim dijelovima nepostojanog ateroma gdje ima dosta makrofaga pretrpanih lipidima jer oni fagocitozom razaraju ekstracelularni matriks, a luče i proteolitičke enzime, posebice kovinoproteinaze. Statini, poglavito simvastatin i fluvastatin, koče lučenje kovinoproteinaza (25).

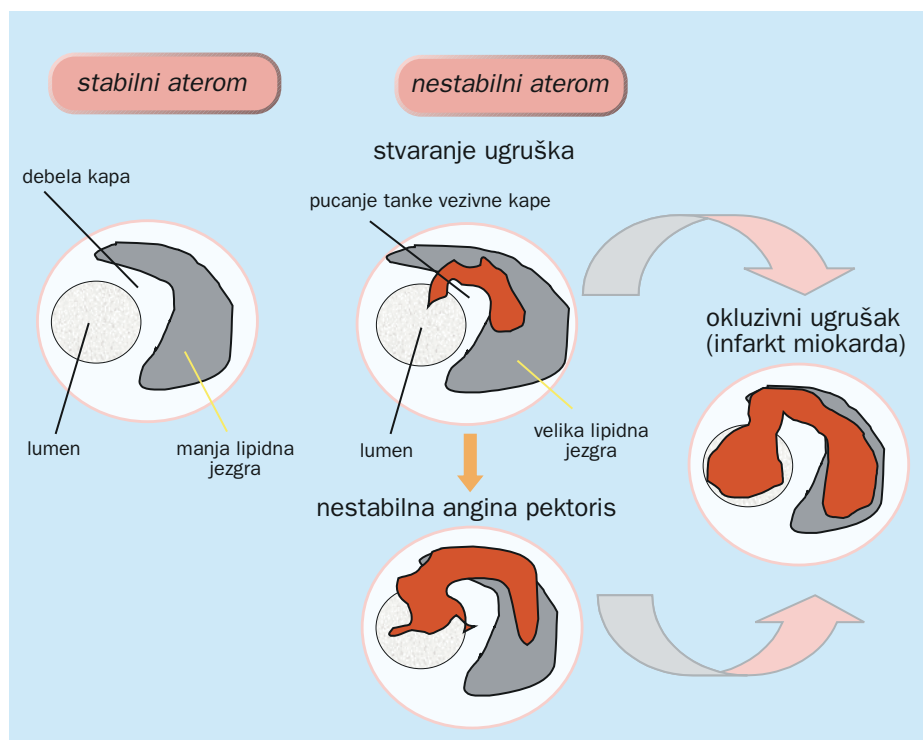
Statini imaju i protuupalne učinke (26, 27), a upala se smatra vrlo važnim čimbenikom koji utječe na pucanje kape nepostojanog ateroma jer upravo upalne stanice potiču lučenje kovinoproteaza iz makrofaga (24). Statini povećavaju i sadržaj kolagena i smanjuju sadržaj lipida u ateromu, a upravo se u pretvorbi pretežito lipidnog u pretežito vezivni aterom sastoji stabilizacija ateroma (27) (slika 7).

Statini također koče agregaciju trombocita (28), a ona nije važna samo u nastanku ugrušaka na ateromu nego i u procesu aterogeneze. Naime, tvari iz trombocita nakupljenih na mjestu ozljede endotela, poglavito trombocitni čimbenik rasta (platelet derived growth factor, PDGF), potiču migraciju glatkih mišićnih stanica iz medije u intimu i njihovu proliferaciju na mjestu lezije. Za

proces aterogeneze važna je i smanjena fibrinolitička aktivnost, što se očituje povećanom aktivnošću inhibitora plazminogenorskog aktivatora 1 (PAI-1) i sniženom tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) (29). Statini smanjuju trombogenezu i pojačavaju fibrinolizu (30, 31) povećavajući aktivnost tPA i smanjujući PAI-1. Osim toga, statini smanjuju viskoznost plazme povećanu zbog hiperkolestolemije (32, 33). Prema tome statini ne samo da sprečavaju aterogenezu nego i stabiliziraju postojeće aterome smanjujući vjerojatnost njihova pucanja i stvaranja ugruška na njima, odnosno vjerojatnost kobnih kliničkih posljedica nestabilnog ateroma, a to su nestabilna angina pectoris i infarkt miokarda. Stoga se danas sve više smatra da nelipidni antiaterosklerotički učinci statina čak nadmašuju hipolipemičke učinke te da su važniji od njih za prevenciju kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti uzrokovanih aterosklerozom.

Učinci statina osim onih antiaterosklerotskih

Osim protuaterosklerotskih učinaka statini imaju i neke druge korisne učinke. Tako je u pokusu na životinjama nedavno uočeno da oni koče nastanak osteoklasta i resorpciju kosti (34), povećavaju aktivnost osteoblasta



Slika 7. Statini ne samo da sprječavaju nastanak ateroma, nego potiču prijetvorbu pogibelnih nestabilnih ateroma u stabilne a za sudbinu bolesnika nije toliko važan promjer lumena arterije koliko stabilnost ateroma

potičući očitovanje morfogenetske bjelančevine 2, a potiču i nastanak nove kosti (35), odnosno povećavaju volumen i gustoću kosti pa bi mogli biti korisni i u liječenju osteoporoze. Epidemiološki podaci su pokazali da je uzimanje statina uistinu povezano sa smanjenim rizikom od fraktura kosti u osoba starijih od 50 godina (36, 37, 38).

Nedavno je uočena i manja učestalost demencije, poglavito Alzheimerove bolesti, u osoba liječenih statinima (39). To bi se moglo objasniti neuroprotektivnim učincima statina temeljenim na poticanju sintetaze endotel-nog dušičnog oksida (eNOS) (40, 41). Uočeno je da su povećani A-beta 42 (proizvod nastao iz bjelančevine preteče amiloida u Alzheimerovoj bolesti) i epsilon4 alel APO E čimbenici rizika za Alzheimerovu bolest. Pokazano je da simvastatin značajno smanjuje A-beta 42 i A-beta 40, što možda može dodatno objasniti djelovanje statina na Alzheimerovu bolest (42). Još jedno dodatno objašnjenje takvog učinka statina, posebice ako se radi o vaskularnoj demenciji i moždanom udaru, može biti i djelovanje statina temeljeno na nizu njihovih nelipidnih učinaka koji su već spomenuti (43, 44).

Budući da su spojevi koji nastaju u procesu sinteze kolesterola važni za proliferaciju stanica i da mnoge vrste zloćudnih stanica imaju povećanu aktivnost HMG-CoA reduktaze (45, 46), kočenje aktivnosti ovog enzima moglo bi imati i protutumorsko djelovanje. I doista, pokusi *in vitro* i na životinjama pokazali su da statini koče rast tumora (47, 48, 49). Osim toga uočeno je da simvastatin ima antiproliferativne učinke *in vitro* i *in vivo* na stanice glioma u ljudi (49). Statini također potiču apoptozu stanica malignih glioma i malignih mezotelioma (50) te apoptozu stanica kolorektalnog karcinoma (51). Nedavno je objavljeno i prvo ispitivanje antitumorskog

djelovanja statina u ljudi u kojem je na 83 bolesnika pokazano da statini produžuju preživljenje bolesnika s uznapredovalim hepatocelularnim karcinomom (52). Uočeno je također da statini potiču diferencijaciju stanica u akutnim mijeloidnim leukemijama kočenjem geranilgeranilacije bjelančevina (53, 54), a pokazano je i da simvastatin ima značajne antiproliferativne učinke na blaste akutne mijeloidne leukemije *in vitro* i pojačava antiproliferativne učinke citozin-arabinozida (55).

Nuspojave i interakcije statina s drugim lijekovima

Općenito uzevši statini pripadaju u lijekove s najmanje nuspojava (38). Kao i u većine drugih lijekova, mogu se pojaviti glavobolje, mučnine i gastrointestinalne smetnje u početku uzimanja. Te tegobe najčešće nakon nekog vremena usprkos uzimanju lijeka prestanu. Oko 1% bolesnika koji uzimaju statine, poglavito oni na višim dozama, imaju značajnije povećanu aktivnost serumskih transaminaza (više od trostruke gornje granice normale prigodom dva ili više kontrolnih određivanja) (56). Taj je porast aktivnosti transaminaza asimptomatski i smatra se da je uzrokovan indukcijom enzima u hepatocitima, a ne hepatotoksičnim djelovanjem statina. Ipak, ako dođe do jakog povećanja aktivnosti ovih enzima u krvi, liječenje se najčešće prekida, a nakon normaliziranja aktivnosti enzima u krvi ponovno se počinje manjom dozom istoga statina ili nekim drugim statinom. Transaminaze valja provjeriti u svakog bolesnika nakon prvih 6 i 12 mjeseci uzimanja statina, a ako su normalne, kontroliraju se tek jedanput u pola godine, odnosno jedanput na godinu.

Osim reverzibilnog i asimptomatskog povećanja aktivnosti kreatin-kinaze u serumu, jedina ozbiljna nuspojava statina je miopatija, odnosno miozitis. Očituje se bolima i slabošću mišića te više nego deseterostrukim povećanjem aktivnosti kreatin-kinaze u serumu. Ta se nuspojava, međutim, pojavljuje uistinu rijetko, tj. u manje od 0,1% bolesnika (57). Primjerice u poznatom ispitivanju 4S je tijekom pet godina uzimanja simvastatina od 2.221 ispitanika samo jedan dobio miopatiju, no tu je nuspojavu dobio čak četiri godine nakon uzimanja svega 20 mg lijeka na dan (56). U tog bolesnika nije došlo do zatajenja bubrega, a znakovi miopatije su nestali nakon prekida uzimanja simvastatina. U već spomenutome najvećem istraživanju provedenom sa statinima (Heart Protection Study) od 10.269 bolesnika koji su uzimali 40 mg simvastatina na dan nakon dvije godine liječenja samo su dva bolesnika dobila miopatiju, no treba spomenuti da je miopatiju dobio i jedan bolesnik od 10.267 bolesnika kontrolne skupine koji su dobivali placebo. Od spomenuta dva bolesnika u kojih je kao nuspojava uzimanja simvastatina došlo do miopatije, jedan je istodobno uzimao i eritromicin koji je snažni inhibitor citokroma P450 3A4 (58). U tom je ispitivanju svega 0,09% bolesnika na simvastatinu imalo porast aktivnosti kreatin-kinaze veći od deseterostrukog, dok je 0,05% bolesnika na placebo također imalo takav porast. Istodobno nije bilo nikakve razlike u više nego trostrukom porastu alanin aminotransferaze između bolesnika koji su dobivali simvastatin i onih koji su dobivali placebo (0,8% na statinu i 0,6% na placebo).

Kada su zajednički analizirani podaci 2.000 bolesnika koji su tijekom 12 mjeseci uzimali simvastatin u različitim višim dozama, miopatiju je dobilo 0,2% bolesnika liječenih s 40 mg na dan i 0,5% bolesnika koji su uzimali 80 mg na dan (59). Tek u ispitivanju u kojem su bolesnici uzimali uistinu goleme doze simvastatina (160 mg/dan) učestalost miopatije je bila veća od 1% (60).

Miopatija je češća i teža u bolesnika koji imaju zatajenje bubrega ili neku tešku akutnu bolest. Najteži oblici miopatija i rabdomioliza češće nastaju ako se statini daju istodobno s lijekovima koji koče katabolizam statina ovisan o citokromu P450 zbog čega dolazi do povećanja koncentracije statina u krvi. Pri tome nema razlike između simvastatina, lovastatina i pravastatina (61, 62). Posebno valja istaknuti povećani rizik od miopatije pri istodobnome davanju statina i fibrata (lijekova ponajprije namijenjenih smanjenju povećane količine triglicerida u krvi), uključujući gemfibrozil (63) te statina i nikotinske kiseline (64). To, međutim, vrijedi samo za doze nikotinske kiseline veće od 1 gram na dan koje se rabe u liječenju hiperlipidemija, a valja napomenuti da u nas na tržištu nema takvih pripravaka nikotinske kiseline. Istodobno davanje gemfibrozila i cerivastatina je kontraindicirano, dok se za ostale statine ne preporučuje. Prema tome, kombinacija statina (osim cerivastatina) i fibrata može se propisati tek uz veliki oprez i česte kontrole samo ako se u bolesnika radi o jako izraženoj kombiniranoj hiperlipidemiji kod koje se izrazito povišene vrijednosti kolesterola u krvi mogu normalizirati davanjem statina, no trigliceridi su toliko povišeni da se statinom i dijetom ne mogu smanjiti do normalne granice.

Rizik od miopatije značajno raste i pri istodobnome davanju statina i imunosupresivnih lijekova, posebice ciklosporina (65). To je važno napomenuti jer bolesnici nakon transplantacije organa, posebno bubrega i srca koji su i najbrojniji, često imaju hiperkolesterolemiju i povećani rizik od ateroskleroze pa moraju uzimati statine (66). Istodobno je povećan i rizik od citotoksičnih učinaka ciklosporina jer se zbog interakcije tih dvaju lijekova ne povećava samo koncentracija statina nego i ciklosporina u krvi.

Valja biti oprezan i pri istodobnome davanju statina s makrolidnim antibioticima (eritromicin, klaritromicin), itrakonazolom i ketokonazolom, protuvirusnim lijekovima, primjerice ritonaviro, te donekle verapamilom i diltiazemom. Ako je to prije potrebno, niže doze statina mogu se ipak davati i uz tu terapiju, no bolesnik treba biti pod strogim i čestim liječničkim nadzorom. Ne preporučuje se ni istodobno davanje statina s ionskim izmjenjivačima kolestiraminom i kolestipolom, odnosno pri istodobnome davanju tih lijekova valja voditi računa da se statin uzme dovoljno prije ili nakon uzimanja ionskih izmjenjivača kako ne bi došlo do smanjene apsorpcije odnosno bioraspoloživosti statina.

Jedini primjer klinički značajnog međudjelovanja statina s hranom je povećanje koncentracije nekih statina pri istodobnome konzumiranju soka od grejpa, jer to voće inhibira aktivnost citokroma P450 (67). Stoga uz statine ne valja piti ovu vrst voćnog soka.

Ostali lijekovi za hiperkolesterolemiju

Za liječenje hiperkolesterolemije mogu se davati i ionski izmjenjivači, i to kolestiramin u dozi od 8 do 24 g na dan ili kolestipol u dozi od 10 do 30 g na dan, ali se ne smiju davati ako su uz kolesterol povećani i trigliceridi jer će se oni još više povećati. Oni samo smanjuju kolesterol, i to manje nego statini, a nemaju ostale nelipidne antiaterosklerotske učinke koje statini imaju. Zbog brojnih gastrointestinalnih nuspojava (opstipacija, flatulencija, proljevi) bolesnici ih ne vole uzimati i često samoinicijativno prekidaju liječenje, pa su znatno manje prikladni od statina i danas se daju tek rijetko. Osim toga oni smanjuju apsorpciju niza lijekova (liposolubilni vitamini, tiroksin, varfarin, folna kiselina itd.), pa te lijekove valja uzimati najmanje 2 sata prije ili 4 sata nakon uzimanja ionskih izmjenjivača.

Nikotinska kiselina (niacin) i probukol danas se više uglavnom ne daju, osobito ne u nas.

Fibrati

Zadnjih godina prevladava stav da je i hipertrigliceridemija čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti uzrokovane aterosklerozom pri čemu izgleda da se rizik povećava u muškaraca za 30%, a u žena za 75%

na svakih 1 mmol/l povišenja koncentracije triglicerida u krvi (68). Rizik je najveći kad su trigliceridi umjereno povećani (1,1-2,5 mmol/l), a to je donekle povezano sa sniženjem koncentracije HDL-kolesterola koje često prati umjerenu hipertrigliceridemiju (69).

Hipertrigliceridemija se liječi poglavito fibratima i gemfibrozilom koji se ubraja u tu skupinu iako se zapravo ne radi o fibratu. Taj se lijek daje u dozi od 0,9 do 1,8 g na dan, i to u jednoj dozi navečer ili podijeljeno u dvije doze od kojih jedna obavezno mora biti večernja. Može se davati i fenofibrat u dozi od 0,25 do 0,5 g na dan ili bezafibrat u dozi od 0,2 do 0,6 g na dan (snižava i fibrinogen u krvi). Lijekovi iz te skupine smanjuju sintezu VLDL-čestica i potiču njihovu razgradnju potičući aktivnost lipoproteinske lipaze vjerojatno aktivacijom peroksisomskim proliferatorom aktiviranih receptora (PPAR). Stoga oni snižavaju koncentraciju ponajprije triglicerida, ali nešto slabije i ukupnog kolesterola u krvi te VLDL-a, a povišuju koncentraciju zaštitnog HDL-kolesterola najvjerovatnije poticanjem sinteze apoproteina AI i AII koji su glavni apoproteini HDL-čestica. Još je prije 15 godina u poznatom Helsinškom ispitivanju (Helsinki Heart Study) dokazano smanjenje rizika od infarkta miokarda i/ili koronarne smrtnosti davanjem gemfibrozila (70). U tom je ispitivanju davanje gemfibrozila dovelo do smanjenja triglicerida u krvi za 35%, ukupnog kolesterola za oko 8%, LDL-kolesterola za 8%, dok se HDL-kolesterol povećao za 10%. Međutim, nakon toga ispitivanja načinjena su samo dva veća istraživanja sekundarne prevencije koronarne bolesti fibratima, no njihovi su rezultati prilično razočarali. U The Veterans Affairs Cooperative Studies Program High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) 1264 muškarca s koronarnom bolešću dobivala su gemfibrozil tijekom prosječno 5,1 godine, a rezultati su uspoređeni s onima u 1267 bolesnika koji su dobivali placebo (71). Trigliceridi su se davanjem lijeka smanjili za 31%, a HDL-kolesterol se povećao za 6%, no iako su koronarna smrtnost

i nesmrtonosni infarkti miokarda bili rjeđi, nije se uspjelo dokazati statistički značajno smanjenje ukupne smrtnosti.

U Bezafibrate Infarction Prevention Study (BIP) je 1548 bolesnika s koronarnom bolešću dobivalo bezafibrat tijekom prosječno 6,2 godine, a rezultati su uspoređeni s onima u 1542 bolesnika koji su uzimali placebo (72). U tom se ispitivanju, međutim, nisu uspjeli dokazati nikakvi značajni učinci davanja bezafibrata niti na koronarnu niti na ukupnu smrtnost, a niti na nesmrtonosne infarkte miokarda.

Na temelju tih i niza manjih ispitivanja čini se da je danas uloga fibrata ponajprije u liječenju jače izraženih hipertrigliceridemija koje ionako, izgleda, nisu važan čimbenik rizika za koronarnu bolest. To je zacijelo razlog zbog kojega se i nije uspjelo dokazati značajno smanjenje kardiovaskularne i ukupne smrtnosti (73). Možda će ipak rezultati dvaju ispitivanja koja su u tijeku (Diabetes Atherosclerosis Intervention Trial - DIAS i Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes - FIELD) baciti drugačije svjetlo na ulogu fibrata. Izrazito povišeni trigliceridi (više od 8 mmol/l) nedvojbeno su, međutim, čimbenik rizika za nastanak pankreatitisa pa ih treba liječiti poglavito dijetom, a po potrebi i fibratima.

Nuspojave fibrata su vrlo rijetke, no valja spomenuti povećanje sklonosti stvaranju žučnih kamenaca, probavne smetnje (mučnina, proljevi, boli u trbuhu), povećanje aktivnosti transaminaza i kreatin-kinaze, dok se miopatija pojavljuje izrazito rijetko, i to gotovo isključivo uz davanje statina.

Ako se dijetom i fibratima ne uspiju postići željene vrijednosti triglicerida u krvi, može se uz njih davati još i neki od pripravaka ribljih višestruko nezasićenih omega-3 masnih kiselina, ali u dozi od 2 do 12 g na dan jer niže doze koje proizvođači tih pripravaka katkad savjetuju nisu djelotvorne.

Literatura

1. WOOD D, BACKER GD, FAERGEMAN O, GRAHAM I, MANCIA G, PYORALA K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. Eur Heart J 1998; 19:1434-503.
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease, the Scandinavian Survival Study. Lancet 1994; 344:1383-9.
3. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA. et al. The effects of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Eng J Med 1996; 335:1001-9.
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339:1349-57.
5. SHEPHERD J, COBBE SM, FORD I. et al. For the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. N Engl J Med 1995; 333:1301-7.
6. DOWNS JR, CLEARFIELD M, WEIS S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFACPS/TextCAPS. JAMA 1998; 279:1615-22.
7. COLLINS R, PETO R, ARMITAGE J. The MRC/BHF heart protection study: preliminary results. Int J Clin Pract 2002; 56(1):53-6.
8. HAY JW, YU WM, ASHRAF T. Pharmacoeconomics of lipid-lowering agents for primary and secondary prevention

- of coronary artery disease. *Pharmacoeconomics* 1999; 15:47-74.
9. PICKIN DM, McCABE CJ, RAMSAY LE, PAYNE N, HAQ IU, YEO WW, JACKSON PR. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. *Heart* 1999; 82:325-32.
10. RECKLESS JPD. Cost-effectiveness of statins. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11:351-6.
11. GROVER SA, COUPAL L, ZOWALL H, ALEXANDER CM, WEISS TW, GOMES DRJ. How cost-Effective Is the Treatment of Dyslipidemia in Patients With Diabetes but Without Cardiovascular Disease? *Diabetes Care* 2001; 24: 45:50.
12. ARONOW HD, TOPOL EJ, ROE MT et al. Effect of lipid lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2000, 357:1063-8.
13. STENESTRANS U, WALLENTIN L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285:430-36.
14. FOODY JAM, NISSEN SE. Effectiveness of statins in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001; 88 (Suppl):31F-35F.
15. BYINGTON B, DAVIS BR, PLAHN JF et al. Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation* 2002; 103:387.
16. AVIRAM M, DANKNER G, COGAN U, HOCHGRAF E, BROOK JG. Lovastatin inhibits low-density lipoprotein oxidation and alters its fluidity and uptake by macrophages: in vitro and in vivo studies. *Metabolism* 1992; 43:229-35.
17. REINER Ž. Oksidacija lipoproteina - ključno zbivanje u razvoju ateroskleroze. *Lipidi* 1995; 5: 13-7.
18. BERNINI F, SCURATI N, BONFADINI G, FUMAGALLI R. HMG-CoA reductase inhibitors reduce acetyl LDL endocytosis in mouse peritoneal macrophages. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1995; 15:1352-8.
19. HRBOTICKY N, DRAUDE G, HAPFELMEIER G, LORENZ R, WEBER PC. Lovastatin decreases the receptor-mediated degradation of acetylated and oxidized LDLs in human blood monocytes during early stage of differentiation into macrophages. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1267-75.
20. O'DRISCOLL G, GREEN D, TAYLER RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation* 1997; 95:1126-31.
21. HERNANDEZ-PERERA O, PEREZ-SALA D, NAVARRO-ANTOLIN J, SANCHEZ-PASCUALA R, HERNANDEZ G, DIAZ C. et al. Effects of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors, atorvastatin and simvastatin, on the expression of endothelin 1 and endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101:2711-9.
22. KAESEMEYER WH, CALDWELL RB, HUANG JZ, CALDWELL RW. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:234-41.
23. NEGREE-AMINOU P, VAN VLIET AK, van ERCK M et al. Inhibitor of proliferation of human smooth muscle cells by various HMG-COA reductase inhibitors; comparison with other human cell types. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1334:250-68.
24. REINER Ž, TEDESCHI-REINER E. Novije spoznaje o patofiziologiji ateroskleroze. *Liječ Vjesn* 2001; 123:26-31.
25. BELLOSTA S, VIA D, CANAVESI M, PFISTER P, FUMAGALLI R, PAOLETTI R et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1671-8.
26. STRANDBERG TE, VANHANEN H, M TIKKANEN MJ. Effect of statins on C-reactive protein in patients with coronary artery disease. *Lancet* 1999; 353:118-9.
27. CRISBY M, NORDIN-FREDRIKSSON G, SHAH PK, YANO J, ZHU J, NILLSON J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103:926.
28. OSAMAH H, MIRA R, SORINA S, SHLOMO K, MICHAEL A. Reduced platelet aggregation after fluvastatin therapy is associated with altered platelet lipid composition and drug binding to the platelets. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:77-83.
29. MEADE TW, RUDDOCK V, STIRLING Y, CHAKRABARTI R, MILLER GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342:1076-9.
30. ROSENSEN RS, TANGENEY CC. Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279:1643-50.
31. SZCZEKLIK A, MUSIAL J, UNDAS A, GAJEWSKI P, GORA P, SWADZBA J. et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1286-93.
32. KOPPENSTEINER R, MINAR E, EHRINGER H. Effect of lovastatin on hemorrheology in type II hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1990; 83:53-8.
33. PINTARIĆ I, ETEROVIĆ D, TOCILJ J, REINER Ž, LUŠIĆ I. Effect of simvastatin on micropulmonary red cell mass in patients with hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 2001; 154: 493-6.
34. FISHER JE, ROGERS MJ, HALASY JM, LUCKMAN SP, HUGHES DE, MASARACHIA PJ et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:133-8.
35. MUNDY G, GARRETT R, HARRIS S. et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286:1946-48.
36. MEIER CR, SCHLIENGER RG, KRAENZLIN ME, SCHLEGEL B, JICK H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000; 283:3205-10.
37. WANG PS, SOLOMON DH, MOGUN H, AVORN J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000; 283:3211-6.
38. CHAN KA, ANDRADE SE, BOLES M et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fractures among older women. *Lancet* 2000; 355:2185-8.
39. WOLOZIN B, KELLMAN W, ROUSSEAU P, CELESIA GG, SIEGEL G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57:1439.
40. KAESEMEYER WH, CALDWELL RB, HUANG J, CALDWELL RW. Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:234.

41. BULT H, HERMAN AG. Antiatherosclerotic activity of drugs in relation to nitric oxide function. *J Pharmacol* 1999; 375:157.
42. FASSBENDER K, SIMONS M et al. Simvastatin strongly reduces levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:5371-3.
43. WAUGHAN CJ, CELANTY N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 2000; 31:989.
44. SPARKS DL, MARTIN TA, GROSS DR, HUNSAKER JC. Link between heart disease, cholesterol and Alzheimer's disease: a review. *Microsc Res Tech* 2000; 50:287-90.
45. MALTESE WA. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in human brain tumors. *Neurology* 1983; 33:1294-9.
46. SIPERSTEIN MD, GYDE AM, MORRIS HP. Loss of feedback control of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase in hepatomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68:315-7.
47. SOMA MR, PAGLIARINI P, BUTTI G, PAOLETTI R, PAOLETTI P, FUMAGALLI R. Simvastatin, an inhibitor of cholesterol biosynthesis, shows synergistic effect with N,N'-Bis (2-chloroethyl)-N-nitrosourea and beta-interferon on human glioma cells. *Cancer Res* 1992; 52:4348-5355.
48. BENNIS F, FAVRE G, LE GAILLARD F, SOULA G. Importance of mevalonate-derived products in the control of HMG-CoA reductase activity and growth of human lung adenocarcinoma cell line A549. *Int Cancer* 1993; 55:640-5.
49. KILUCHI T, NAGATY Y, ABE T. In vitro and in vivo antiproliferative effects of simvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on human glioma cells. *J Neurooncol* 1997; 34:233-9.
50. SCHMIDT F, GROSCURTH P, KERMER M, DICHGANS J, WELLER M. Lovastatin and phenylacetate induce apoptosis, but not differentiation, in human malignant glioma cells. *Acta Neuropathol* 2001; 101(3):217-24.
51. WACHTERSHAUSER A, AKOGLU B, STEIN J. HMG-CoA reductase inhibitor mevastatin enhances the growth inhibitory effect of butyrate in the colorectal carcinoma cell line Caco-2. *Carcinogenesis* 2001; 22(7):1061-7.
52. KAWATA S, YAMASAKI E, NAGASE T, et al. Effects of pravastatin on survival in patients with advanced hepatocellular carcinoma. A randomized controlled trial. *Brit J Cancer* 2001; 84(7):886-91.
53. DIMITROULAKOS J, THAI S, WASFY GH, HEDLEY DW, MINDEN MD, PENN LZ. Lovastatin induces a pronounced differentiation response in acute myeloid leukemias. *Leukemia & Lymphoma* 2000; 40(1-2):167-78.
54. XIA Z, TAN MM, WONG WW, DIMITROULAKOS J, MINDEN MD, PENN LZ. Blocking protein geranylgeranylation is essential for lovastatin-induced apoptosis of human acute myeloid leukemia cells. *Leukemia* 2001; 15(9):1398-407.
55. LISHNER M, BAR-SEF A, ELIS A, FABIAN I. Effect of simvastatin alone and in combination with cytosine arabinoside on the proliferation of myeloid leukemia cell lines. *J Invest Med* 2001; 49(4):319-24.
56. PEDERSEN TR, BERG K, COOK TJ et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1996; 14:156:2085-92.
57. MITCHEL YB. The long-term tolerability profile of lovastatin and simvastatin. *Atherosclerosis* 1991; 97 (Suppl): S33-S39.
58. GRUER PJK, VEGA JM, MERCURI MF et al. Concomitant use of cytochrome P450 3A4 inhibitors and simvastatin. *Am J Cardiol* 1999; 84:811-5.
59. DAVIDSON MH, STEIN EA, HUNNINGHAKE D et al. The efficacy and safety of simvastatin 80 mg: pooled results from worldwide clinical studies. *Atherosclerosis* 1999; 144 (Suppl 1): 30.
60. Anonymous. Rhabdomyolysis seen with simvastatin 160 mg. *Reactions* 1997; 653:2.
61. BLUM CB. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 1994; 73:3D-11D.
62. PEDERSEN TR, TOBERT JA. Benefits and risks of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of coronary heart disease: a reappraisal. *Drug Saf* 1996; 11:11-24.
63. BACKMAN JT, KYRKLUND C, KIVISTO KT, WANG JS, NEUVONEN PJ. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68:122-9.
64. SHEPHERD J. Fibrates and statins in the treatment of hyperlipidaemia: an appraisal of their efficacy and safety. *Eur Heart J* 1995; 16:5-13.
65. HOLDAAS H, HARTMANN A, STENSTROM J, DAHL KJ, BORGE M, PFISTER P. Effect of fluvastatin for safely lowering atherogenic lipids in renal transplant patients receiving cyclosporine. *Am J Cardiol* 1995; 76:102A-106A.
66. BITTAR AE, RETCLIFFE PJ, RICHARDSON AJ, RAINE AEG, JONES L, YUDKIN PL, CARTER R, MANN JJ, MORIS PJ. The prevalence of hyperlipidemia in renal transplant recipients: associations with immunosuppressive and antihypertensive therapy. *Transplantation* 1990; 50: 987-92.
67. LILJA JJ, KIVISTO KT, NEUVONEN PJ. Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63:477-83.
68. HOKANSON JE, AUSTIN MA. Plasma triglyceride level is a risk factor to cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *Cardiovasc Risk* 1996; 3:213-9.
69. JEPPESEN J, HEIN HO, SUADICANI P, GYNTELBERG F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97:1029-1036.
70. FRICK MH, ELO O, HAAPE K et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987; 317:1237-45.
71. RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341:410-8.
72. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102:21-7.
73. BUCHER HC, GRIFFITH LE, GUYATT GH. Systemic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:187-95.